

Original Article

Assessment of Risk Factors for Developmental Defects of the Enamel in Preterm

Shang-yon Park, Jaeho Lee, Hyung-Jun Choi, Chung-Min Kang

Department of Pediatric Dentistry, College of Dentistry, Yonsei University, Seoul, Republic of Korea

Abstract

This study aimed to determine the criteria for quantifying developmental defects of enamel in primary teeth in premature babies and to investigate the severity of developmental defects according to the gestational age, birth weight, systemic complications, and treatments received after preterm birth. Birth information, a history of complications, the duration of parenteral nutrition, and endotracheal intubation were investigated by retrospectively reviewing the admission and discharge records of premature babies in the neonatal intensive care unit. The Preterm Developmental Defects of Enamel (PDDE) index was designed by modifying the existing developmental defects of enamel index. Based on PDDE index, the evaluator scored developmental defects of enamel by classifying them as enamel hypomineralization and hypoplasia. The PDDE scores in the extremely preterm and extremely low birth weight groups were significantly higher than those in other groups. Furthermore, PDDE scores of premature babies with bronchopulmonary dysplasia, rickets, intraventricular hemorrhage, or necrotizing colitis were significantly higher than those in the control group. In addition, more than 50 days of endotracheal intubation and more than 20 days of parenteral nutrition were associated with significantly higher PDDE scores than those in the control group and were risk factors for developmental defects of enamel. This study provides basic information for identifying risk factors for developmental defects of enamel in premature babies. [J Korean Acad Pediatr Dent 2023;50(2):192-204]

ORCID

Shang-yon Park

<https://orcid.org/0000-0003-0738-1427>

Jaeho Lee

<https://orcid.org/0000-0002-1556-3485>

Hyung-Jun Choi

<https://orcid.org/0000-0002-3315-6912>

Chung-Min Kang

<https://orcid.org/0000-0001-7813-3741>

Keywords

Preterm, Developmental defects of enamel, Gestational age, Birth weight

Article history

Received February 23, 2023

Revised April 13, 2023

Accepted April 19, 2023

© 2023 Korean Academy of Pediatric Dentistry

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Corresponding author: Chung-Min Kang

Department of Pediatric Dentistry, College of Dentistry, Yonsei University, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul, 03722, Republic of Korea

Tel: +82-2-2228-3174 / Fax: +82-2-392-7420 / E-mail: KANGCM@yuhs.ac

Funding information

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No. NRF-2020R1G1A1100275).

서론

세계보건기구는 조산아(preterm)를 재태기간(gestational age, GA) 37주 미만에 출생한 신생아로 정의하고 있으며, 다시 재태기간에 따라 extremely preterm (28주 미만), very preterm (28주 이상, 32주 미만), late preterm (32주 이상, 37주 미만)으로 분류한다[1]. 통계청 자료에 따르면 우리나라에서 매년 출생하는 신생아 수가 지속적으로 감소한 것과는 대조적으로 조산아 비중은 지속적으로 증가하였으며, 2021년도 조산아 비중은 9.2%로 10년 전에 비해 약 1.5배 증가하였다[2]. 이러한 추세에 맞추어 대한신생아학회는 한국신생아네트워크를 구성하여 신생아집중치료실(Neonatal intensive care unit, NICU)에 입원한 조산아의 생존율을 높이고자 하였으며, 2017년엔 조산아의 외래진료비 본인부담률 경감제도가 도입되는 등 조산아에 대한 사회적 관심 또한 증가하고 있다[3,4].

조산아는 뇌, 폐, 면역계, 신장, 피부, 눈을 포함한 전반적인 신체 발달이 미성숙하여 다양한 합병증에 이환되기 쉬우며, 재태기간이 짧아질수록 합병증 이환율은 증가한다[4,5]. 대표적인 합병증으로는 뇌실내출혈, 기관지폐이형성증, 호흡곤란증후군(Respiratory distress syndrome), 괴사성 대장염, 미숙아 망막증이 있으며[5-7], 고빌리루빈혈증, 저칼슘혈증, 구루병과 같은 대사성 질환에 이환될 가능성 또한 높다[8-10].

조산아는 치아에도 발육 결함을 나타낸다. 유치의 법랑질 형성은 임신 마지막 분기(third trimester)에 시작되며, 재태기간을 채우지 못한 조산아는 법랑질 저광화(enamel hypomineralization)와 법랑질 저형성(enamel hypoplasia)에 이환되기 쉽다. 이를 통틀어 유치의 발육성 법랑질 결함(developmental defects of enamel, DDE)으로 정의하며[11], 법랑질을 형성하는 법랑질모세포(ameloblast)의 활성이 저하될 때 발생한다고 알려져 있다[12].

법랑질 저광화는 법랑질 기질의 단백질 잔류물을 제거하고 무기질로 채우는 성숙기(maturation phase)에 이상이 생긴 경우 발생하며, 법랑질 투명도와 색조에 변화를 일으키는 질적 결함이다[12]. 법랑질 저광화는 흰색, 노란색, 갈색의 색 변화와 치아의 혼탁을 유발할 수 있으며 색이 진해질수록 심각도는 증가한다[13]. 법랑질 저형성은 법랑질층의 두께가 정상과 비교해 감소한 양적 결함이며, 이는 법랑질 형성 과정 중 기질(enamel matrix)이 분비되는 분비기(secretion phase)에 이상이 생긴 경우 발생한다[14].

치아의 법랑질 형성은 재태 4개월에 시작되어 출생 후 11개월까지 지속되며 이 기간동안 전신적, 국소적 환경변화는 신생아의 법랑질 형성에 영향을 줄 수 있다. 이는 조산아의 출생, 다양한 합병증과 더불어 출산 직후 생존을 위한 치료에 의해서도 법랑질 형성이 영향을 받을 수 있음을 의미한다. Seow 등[15]은 조산아의 법랑질 결함은 전악에 걸쳐 나타날 수도 있으나, 국소적으로 나타날 수도 있다는 연구를 발표하였으며, 법랑질의 국소적 결함은 기관 삽관과 같은 조산아들의 생존과 관련한 치료 때문에 생기는 경우가 많다고 하였다[16].

이전의 많은 연구에서는 조산아와 저체중 출생아의 발육성 법랑질 결함 유병률이 정상 출생아에 비해 높으며[17,18], 다양한 합병증과 발육성 법랑질 결함 사이에 상관관계가 있음을 밝힌 바 있다. 이와 같이 발육성 법랑질 결함의 유병률을 높이는 요인들에 관한 연구는 꾸준히 보고되고 있지만, 결함의 범위와 정도를 세분화하여 평가한 연구는 많지 않다. 또한 유치의 발육 결함을 저광화와 저형성으로 구분하여 정의한 기존의 발육성 법랑질 결함 기준을 통해 유치의 발육성 법랑질 결함 유무를 판단할 수 있었지만, 결함의 심각도를 정량적으로 평가할 수 없다는 한계점을 갖는다.

본 연구의 목적은 기존의 발육성 법랑질 결함 평가 기준을 수정하여 조산아 유치의 발육성 법랑질 결함을 정량화한 평가 기준을 제시하고, 재태기간, 출산 시 체중, 다양한 합병증 및 치료 이력과 발육성 법랑질 결함의 연관성을 밝히는 것이다.

연구 재료 및 방법

이 연구는 연세대학교 치과대학병원 임상연구윤리센터의 승인을 받아 시행되었다(IRB No.: 2-2019-0045).

1. 연구 대상

본 연구는 2019년부터 2022년까지 연세대학교 치과대학병원 소아치과에 내원한 조산아 137명을 대상으로 하였으며, 유치열기가 완성되는 시점까지 정기적으로 조산아의 구강검진을 시행하였다. 이에 유치 20개를 평가할 수 있고, 본원 또는 타 병원 NICU 입원 이력이 있는 조산아를 선정하였다. 이들 중 치과 의무 기록이 불충분하거나, 타 병원 의무 기록이 이관되었음에도 주요 기록이 누락된 경우를 제외하여 최종적으로 조산아 75명을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

1) 조산아들의 출생 정보 및 출생 후 치료 이력

연구 대상자들의 NICU 입원 기록과 퇴원 기록을 후향적으로 평가하였다. 성별, 재태기간, 출산 시 체중과 같은 조산아의 출생 정보는 NICU 입원 기록을 통해 확인하였다.

조산아의 재태기간은 extremely preterm, very preterm, late preterm의 3군으로 나누어 분류하였다. 출산 시 체중에 따라 extremely low birth weight (ELBW, < 1000 g), very low birth weight (VLBW, ≥ 1000, < 1500 g), low birth weight (LBW, ≥ 1500, < 2500 g), normal birth weight (NBW, ≥ 2500 g)으로 분류하였다[1].

NICU 퇴원 기록을 확인하여 조산아들의 대표적 합병증 및 대사질환인 기관지폐이형성증, 구루병, 뇌실내출혈, 괴사성 대장염, 고빌리루빈증, 자궁내 성장지연, 저칼슘혈증 진단 여부를 조사하였다. 또한 NICU 퇴원 기록을 확인하여 기관내 삽관(endotracheal intubation)기간, 비경구 영양(parenteral nutrition)기간을 조사하였다. 기관내 삽관 기간은 50일 미만으로 시행한 군과 50일 이상 시행한 군의 2군으로, 비경구 영양은 20일 이내로 시행한 군과 20일 이상 시행한 군의 2군으로 분류하였다.

2) Preterm Developmental Defect of Enamel (PDDE) index

본 연구에서는 조산아의 발육성 법랑질 결함을 PDDE index를 통해 정량적으로 평가하였다(Table 1). PDDE index는 Clarkson[19]에 의해 제안된 DDE index와 Modified DDE Index[20]를 참고하여 고안되었으며, 법랑질 저광화와 법랑질 저형성을 구분하여 점수화한다. 법랑질 저광화는 치아의 색과 불

투명도로 평가하였다. 정상 색조(normal color and opacity), 흰색의 불투명한 결함(white opacity), 노란색 결함(yellowish defect), 노란색에서 갈색의 결함(yellow to brownish defect)으로 구분하여 각각 0점, 1점, 2점, 3점을 부여하였다(Fig. 1A, 1B, 1C). 법랑질 저형성은 치질손상의 범위로 평가하였으며, 치질 손상이 없는 경우, 치질 손상이 법랑질에 국한된 경우, 상아질까지 확장된 결함으로 구분하여 각각 0점, 1점, 2점을 부여하였다(Fig. 1C, 1D). 각 치아의 PDDE score는 법랑질 저광화 점수와 법랑질 저형성 점수를 합산하여 계산하였으며, 모든 치아의 점수를 합산하여 최종 PDDE score를 산출하였다.

3) 치아 평가

한 명의 소아치과 전문의가 PDDE index를 기준으로 하여 조산아의 20개의 유치의 형태, 색조를 육안으로 평가하였다. 정기 검진으로 조산아가 내원할 때마다 최근 맹출한 치아에 대한 PDDE score를 평가하였으며, 유치열이 완성되지 않았거나 부분 맹출한 경우 마지막 유치를 평가할 수 있을 때까지 정기 검진을 시행하였다. 환자가 내원할 때마다 임상사진을 촬영하여 이전 상태와 현 상태를 비교하였으며, 치아 우식증, 외상 병력 또는 치과 치료와 같이 유치 맹출 이후 치아의 형태와 색조에 영향을 줄 수 있는 요인을 배제하고 PDDE score를 평가하고자 하였다.

3. 통계 분석

재태기간에 따른 조산아들의 출산 시 특징, 합병증 진단 이력은 Fisher's exact test, Chi-square test를 이용하여 분석하였다. 재태기간 및 출산 시 체중에 따른 PDDE score는 Kruskal-Wallis test를 이용하여 분석하였으며, 합병증 진단 여부에

Table 1. Classification of developmental defects of enamel with the Preterm developmental defects of enamel (PDDE) index

Classification	Characteristics	PDDE score
Qualitative defects: Demarcated opacities with color shades	Normal color and opacity	0
	White opacity defect	1
	Yellow defect	2
	Yellow-brown defect	3
Quantitative defects: Structural defect associated with enamel hypoplasia	Normal tooth morphology	0
	Dental structure defects confined to enamel	1
	Dental structure defects that affect both enamel and dentin	2

PDDE: Preterm developmental defects of enamel.

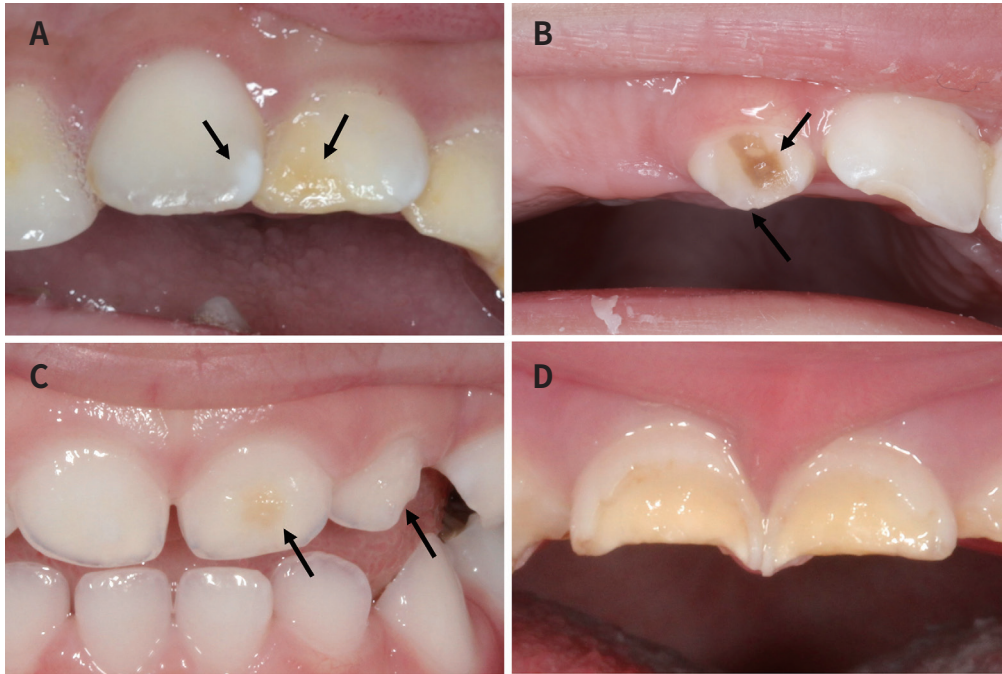


Fig. 1. Clinical photos for the method of scoring preterm developmental defects of enamel (PDDE). (A) The primary maxillary right central incisor exhibits a white opacity qualitative defect (arrow) without quantitative defect. The primary maxillary left central incisor exhibits a yellow qualitative defect and no quantitative defect. The PDDE score for the tooth is 1 and 2, respectively. (B) The primary maxillary right lateral incisor exhibits a brown qualitative defect with a quantitative defect confined to enamel (arrow). The PDDE score for the tooth is 4. (C) The primary maxillary left central incisor exhibits a yellow qualitative defect without a quantitative defect (arrow). The PDDE score for the tooth is 2. The quantitative defect of the primary maxillary left lateral incisor is limited to enamel (arrow). No qualitative defect is shown on the tooth. The PDDE score for the tooth is 1. (D) The quantitative defects of the primary maxillary central incisors were extended to dentin. The PDDE score for each tooth is 2.

따른 PDDE score는 Wilcoxon rank sum test를 이용하였다. PDDE score를 높이는 변수를 확인하기 위해 Regression analysis를 시행하였으며, 재태기간 및 출산 시 체중, 합병증 진단 이력, 기관내 삽관 기간, 비경구영양 기간에 따른 PDDE score 변화를 분석하였다. 95%의 신뢰수준을 이용하였으며, 모든 분석은 SPSS 프로그램(Version 26.0, SPSS, Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

연구 성적

1. 연구 대상자의 일반적인 특징

75명의 조산아 중 남아는 40명(53.3%), 여아는 35명(46.7%)이었으며, 평균 재태기간과 출산 시 체중은 각각 212 ± 29.5 일, 1200 ± 681.3 g이었다(Table 2). 출산 시 체중은 재태기간이 길어질수록 유의하게 증가하였다. 유치열기가 완성되어

PDDE score 최종 평가 시 조산아들의 평균 나이는 4.1 ± 1.4 세였으며 이들의 첫 치아 맹출 시기는 평균 7.7 ± 3.2 개월이었다. 기관지폐이형성증, 구루병, 뇌실내출혈, 괴사성 대장염 진단을 받은 조산아 비율은 재태기간이 길어질수록 유의하게 감소하였다(Table 2). 기관내 삽관 기간과 비경구 영양 일수는 재태기간이 길어질수록 유의하게 감소하였다(Table 2).

2. 재태기간 및 출산 시 체중에 따른 PDDE score

재태기간에 따른 평균 PDDE score는 extremely preterm, very preterm, late preterm군에서 각각 13.89점, 5.75점, 4.41점으로 재태기간이 짧아질수록 PDDE score는 유의하게 증가하였다($p = 0.001$, Fig. 2A). 출산 시 체중에 따른 평균 PDDE score는 ELBW, VLBW, LBW, NBW군에서 각각 12.33, 7.11, 5.44, 2.00점으로 출산 시 체중이 감소할수록 PDDE score는 유의하게 증가하였다($p = 0.003$, Fig. 2B).

Table 2. Demographics of the study population according to gestational age group

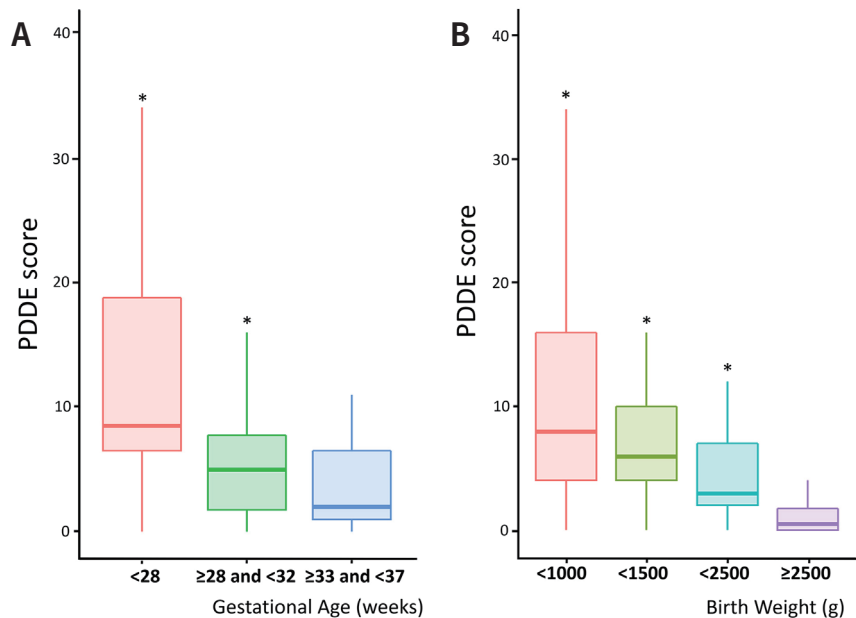
Characteristics	All	GA < 28	28 ≤ GA < 32	33 ≤ GA < 37	p-value
Sex (male : female)	40 : 35	13 (46.4) : 15 (53.6)	8 (40.0) : 12 (60.0)	19 (70.4) : 8 (29.6)	
Birth weight (g)*	1200 (± 681.3)	950 (± 123.2)	1090 (± 393.7)	2070 (± 495.7)	< 0.0001
Diagnosis*					
Bronchopulmonary dysplasia	40 (53.3)	28 (100.0)	11 (55.0)	1 (3.7)	< 0.0001
Ricket	21 (28.4)	12 (44.4)	8 (40.0)	1 (3.7)	0.002
Intraventricular hemorrhage	27 (36.0)	18 (64.3)	6 (30.0)	3 (11.1)	< 0.0001
Necrotizing enterocolitis	14 (18.7)	12 (42.9)	2 (10.0)	0 (0.0)	< 0.0001
Hyperbilirubinemia	47 (62.7)	18 (64.3)	13 (65.0)	16 (59.3)	0.900
Intrauterine growth restriction	56 (77.8)	24 (92.3)	16 (84.2)	16 (59.3)	0.011
Hypocalcemia	8 (10.8)	2 (7.4)	3 (15.0)	3 (11.1)	0.892
Endotracheal intubation (days)†	9 (0 - 261)	43.5 (8 - 261)	14 (3 - 97)	1 (0 - 68)	0.001
Parenteral nutrition (days)†	12.5 (0 - 223)	57 (0 - 223)	22 (0 - 48)	0 (0 - 85)	< 0.0001

Values are presented as median (± SD), median (min-max) or number (%).

* : p value from Chi-square test; † : p value from Kruskal-Wallis test.

GA: Gestational age.

Fig. 2. Relationship between the preterm developmental defects of enamel (PDDE) score and gestational age (A) and birth weight (B). The PDDE score significantly increases with lower gestational age ($p = 0.001$). The PDDE score significantly increases with lower birth weight ($p = 0.003$). Statistical significance was determined using Kruskal-Wallis test.



3. 합병증 진단 이력에 따른 PDDE score

기관지폐이형성증 진단 이력이 있는 조산아 군의 평균 PDDE score는 11.53점으로, 기관지폐이형성증 진단 이력이 없는 조산아 군(4.63점)에 비해 PDDE score가 높았다($p = 0.002$, Fig. 3A). 구루병, 뇌실내출혈 진단 이력이 있는 조산아 군의 경우 각 질환의 진단 이력이 없는 조산아 군에 비해 PDDE

score가 높았다($p = 0.018$, $p = 0.002$, Fig. 3A). 괴사성 대장염 진단 이력이 있는 조산아 군의 평균 PDDE score는 19.43으로, 괴사성 대장염 진단 이력이 없는 조산아군(5.75점)에 비해 PDDE score가 높았다($p = 0.001$, Fig. 3A). 고빌리루빈혈증, 자궁내 성장지연, 저칼슘혈증 진단 여부에 따른 PDDE score는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p = 0.376$, $p = 0.855$, $p = 0.645$, Fig. 3B).

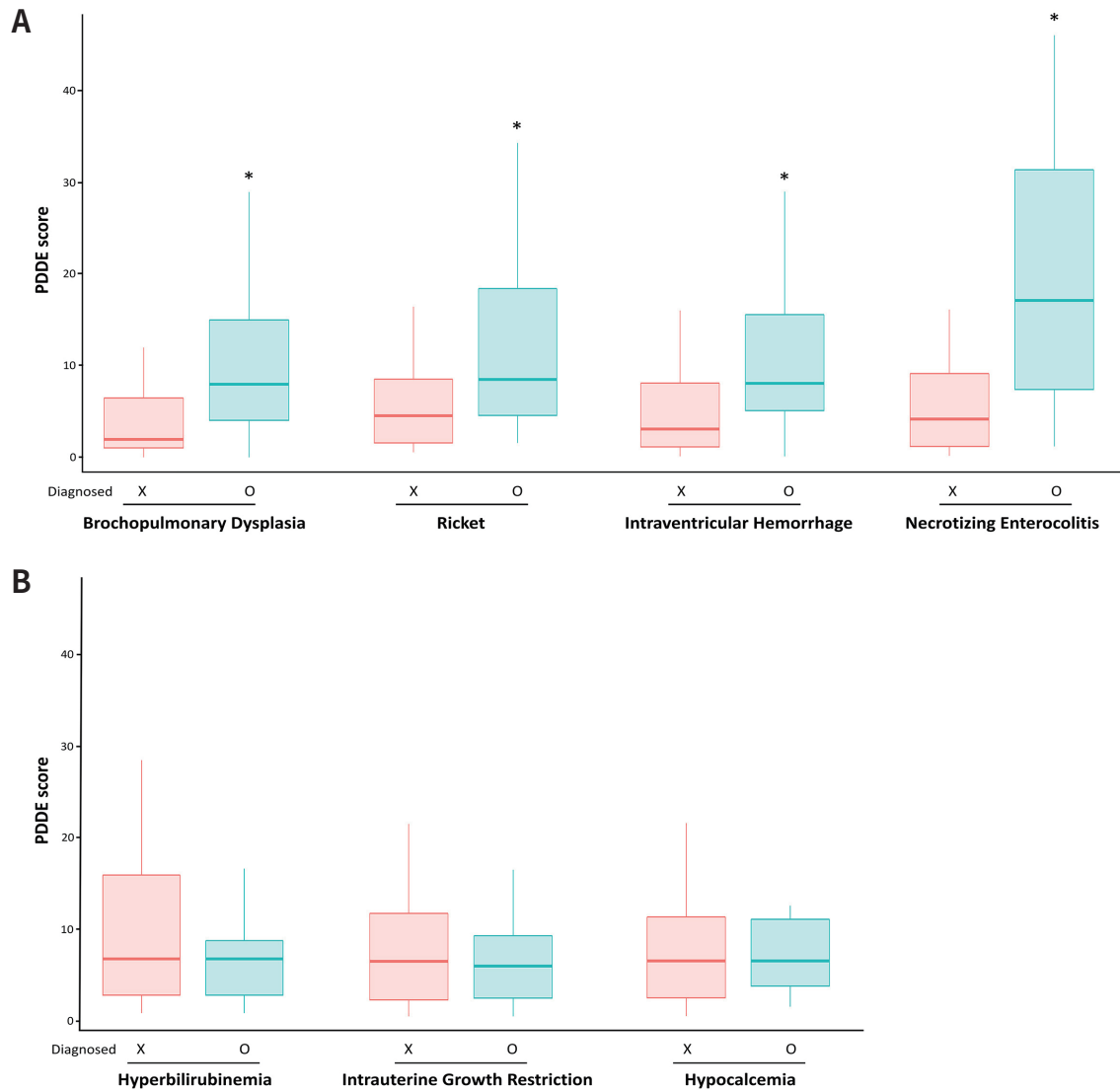


Fig. 3. Relationship between preterm developmental defects of enamel (PDDE) scores and complications of preterm. (A) The PDDE score is significantly higher in the bronchopulmonary dysplasia ($p = 0.002$), rickets ($p = 0.002$), intraventricular hemorrhage ($p = 0.002$) and necrotizing enterocolitis ($p = 0.001$) diagnosed groups than the undiagnosed group, respectively. (B) There was no significant difference between hyperbilirubinemia, intrauterine growth restriction or hypocalcemia in the diagnosed group and the undiagnosed group. Statistical significance was determined using Wilcoxon rank sum test.

4. PDDE score를 높이는 위험요인 평가

Extremely preterm군은 late preterm군에 비해 PDDE score가 9.49점 높았으며($p < 0.0001$, Table 3), ELBW군은 NBW에 비해 PDDE score가 10.33점 높았다($p = 0.005$, Table 3).

조산아의 합병증으로는 기관지폐이형성증, 괴사성 대장염, 뇌실내출혈과 구루병 진단 이력이 있는 군의 PDDE score가

대조군에 비해 높게 나타났다. 그 중 PDDE score를 가장 크게 높이는 합병증은 괴사성 대장염 이었으며, 괴사성 대장염 진단 이력이 있는 조산아군은 진단 이력이 없는 군에 비해 PDDE score가 13.67점 높았다($p < 0.0001$, Table 3).

기관내 삽관을 50일 이상 시행한 군의 PDDE score는 기관내 삽관을 50일 미만으로 시행한 군에 비해 PDDE score가 7.45점 높았으며($p = 0.003$, Table 3), 비경구영양을 20일 시행한 군의 PDDE score는 비경구영양을 20일 미만으로 시행한

Table 3. Regression analysis of potential risk factors for increasing the preterm developmental defects of enamel score

Characteristics	Regression coefficient	95% Confidence interval	p-value
Sex			
male vs. female	0.71	-3.78 - 5.20	0.753
Gestational age (week)			
< 28	9.49	4.78 - 14.19	< 0.0001
≥ 28 and < 32	1.34	-3.80 - 6.49	0.605
≥ 32 and < 37	reference		
Birth weight (g)			
< 1000	10.33	3.20 - 17.47	0.006
≥ 1000 and < 1500	5.11	-3.69 - 13.91	0.251
≥ 1500 and < 2500	3.44	-3.91 - 10.79	0.354
≥ 2500	reference		
Diagnosis			
Bronchopulmonary dysplasia	6.90	2.70 - 11.09	0.002
Ricket	6.93	2.39 - 11.48	0.003
Intraventricular hemorrhage	6.87	2.48 - 11.26	0.003
Necrotizing enterocolitis	13.67	8.89 - 18.46	< 0.0001
Hyperbilirubinemia	-1.56	-6.18 - 3.06	0.502
Intrauterine growth restriction	-2.41	-7.95 - 3.13	0.388
Hypocalcemia	1.42	-5.59 - 8.42	0.688
Period of endotracheal intubation (days)			
≥ 50	7.45	2.65 - 12.24	0.003
< 50	reference		
Period of parenteral nutrition (days)			
≥ 20	5.79	1.14 - 10.44	0.016
< 20	reference		

p value from regression analysis.

군에 비해 5.79점 높았다($p = 0.016$, Table 3).

총괄 및 고찰

발육성 법랑질 결함은 유치에 심미적 영향을 줄 뿐 아니라, 치아의 과민감성 및 저작 능력 감소를 유발할 수 있다[21,22]. 또한 법랑질 저형성은 유아기우식증의 위험인자이며, 이는 석회화가 제대로 진행되지 않은 유치의 소와 열구가 우식 유발균의 서식지로 작용하기 쉽기 때문이다[23-25]. 정상 치아에 비해 발육성 법랑질 결함에 이환된 유치는 수복이 더 어려우며, 따라서 발육성 법랑질 결함을 유발할 수 있는 여러 위험인자를 이해하고 조기에 발견하여 예방하는 것은 매우 중요하다[12].

발육성 법랑질 결함을 일으키는 원인은 매우 다양하지만 큰

본적으로는 조산아의 무기질 대사 이상과 관련이 있다. Seow 등[26]은 뼈의 무기질 함량과 법랑질 저형성은 직접적인 연관이 있다고 하였으며, 특히 무기질 중 칼슘과 인의 혈중 농도가 낮을 시 직접적으로 법랑질 저형성을 유발할 수 있다고 하였다. 최근 여러 연구에서도 칼슘과 인의 농도가 치아 법랑질 형성에 중요함을 강조하고 있으며, 모체에서 태반을 통한 태아로의 칼슘 수송이 적절하게 진행되지 못할 경우 발육성 법랑질 결함이 일어날 수 있다고 하였다[27,28].

이번 연구를 통해 조산아들의 출생력, 다양한 전신적 합병증, 출생 후 치료 이력이 PDDE score에 영향을 줄 수 있음을 확인하였다. 첫 번째로 재태기간이 짧을수록, 출산 시 체중이 감소할수록 PDDE score가 유의하게 증가하였다. 태아는 필요한 무기질의 80%를 임신 마지막 분기에 모체로부터 공급받으며, 재

태기간 24주에서 37주 사이에 태아의 혈중 칼슘 농도는 급격하게 증가한다[29]. 이는 조산아가 자궁 외 환경에 빠르게 노출될수록 모체로부터 공급받는 무기질 양이 감소하며, 발육성 법랑질 결함의 범위와 정도가 더 커질 수 있음을 의미한다. 회귀분석 결과 재태기간 28주 미만에 태어난 조산아의 PDDE score가 유의하게 높았으며, 이에 extremely preterm은 발육성 법랑질 결함의 위험인자임을 확인하였다.

두 번째로 기관지폐이형성증, 구루병, 괴사성 대장염, 뇌실내출혈 진단 이력이 있는 경우 PDDE score가 유의하게 증가하였으며, 고빌리루빈혈증, 자궁내 성장지연, 저칼슘혈증 진단 이력이 있는 군과 각 질환의 진단 이력이 없는 군 사이에는 PDDE score의 유의한 차이가 없었다.

기관지폐이형성증은 생후 28일 이후에도 자발적인 호흡이 불가하여 산소공급이 필요한 상태를 의미한다[30]. 호흡기는 재태기간 중 가장 마지막에 성숙하는 기관으로, 조산아는 호흡 곤란증후군을 겪는 경우가 많다. 대부분은 기관 삽관을 통한 산소요법에 잘 반응하여 폐 기능이 빠르게 활성화되지만 그렇지 못한 경우 기관지폐이형성증으로 진단받게 되고, 이 경우 산소와 인공호흡기 치료를 더 오래 받게 된다.

기관지폐이형성증 진단 이력이 있는 조산아 군이 진단 이력이 없는 조산아 군에 비해 PDDE score가 높은 것은 크게 두 가지 요인으로 설명할 수 있다. 첫 번째는 국소적 요인으로, 산소공급이 필요한 기관지폐이형성증 조산아에게 기관 삽관은 반드시 필요하지만, 이는 동시에 치아에 외상을 가할 수 있다는 점이다. Seow 등[15]은 기관 삽관을 시행한 환자의 18 - 80%에서 법랑질 저형성이 관찰된다고 하였으며, Norén 등[31]은 생후 3개월 미만 동안 삽관을 시행한 환자에서 상악 전치부 법랑질 결함이 유의하게 더 많이 발생한다고 하였다. Lim 등[32]은 삽관 외의 전신 병력이 없는 환자에서 상악 유전치 부위에만 유치 발육이상이 생긴 증례를 보고하였으며, 유치 맹출 전의 기관 삽관이 국소적 외상이 될 수 있다고 하였다. 본 연구에서는 50일 이상의 기관 삽관 시행 이력이 발육성 법랑질 결함의 위험 인자임을 확인하였다.

두 번째는 전신적 요인으로, 기관지폐이형성증 환자의 체액과잉(Fluid overload)을 치료하기 위해 사용하는 이뇨제와 관련이 있다. Furosemide (Lasix)는 루프성 이뇨제로, 폐 기능을 증진시키고 폐 혈관 저항성(pulmonary vascular resistance)을 감소시키는 장점이 있으나 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 저칼슘혈증을 야기할 수 있다[33]. 따라서 기관지폐이형성증은 그

치료 방법으로 인해 조산아의 무기질 대사를 악화시킬 수 있으며, 유치의 발육성 법랑질 결함의 위험인자가 될 수 있다. 이는 기관지폐이형성증에 이환된 조산아의 경우 뼈의 광화에 문제가 생길 수 있다는 연구 결과와도 맥락을 같이한다. Ryan 등[34]은 기관지폐이형성증에 이환된 조산아의 뼈에 무기질의 양이 감소한 것을 보고한 바 있다.

다음으로 본 연구에서는 구루병 진단 이력이 있는 조산아 군이 구루병 진단 이력이 없는 조산아 군에 비해 PDDE score가 높음을 확인하였다. 구루병은 뼈의 변형과 성장장애를 일으킬 수 있는 비타민D 결핍증이며, 칼슘대사 이상을 유발하는 대사 질환이다[35]. 조산아의 칼슘 및 비타민 대사를 악화시킬 수 있다는 점으로 구루병이 발육성 법랑질 결함의 위험인자임을 설명할 수 있으며, 이는 이전의 연구 결과와 비슷하다. Seow 등[26]은 정상 출생아, 구루병이 없는 조산아, 구루병이 있는 조산아에서 유치의 발육 결함 발병률이 각각 2%, 21 - 27%, 100%를 보인다고 보고하였다. Foster 등[36]은 구루병으로 인해 법랑질, 상아질, 백악질의 무기질화가 모두 영향을 받을 수 있다고 하였으며, 그 기전을 조직학적으로 설명하였다.

뇌실내출혈 진단 이력이 있는 조산아 군은 대조군에 비해 PDDE score가 유의하게 증가하였다. 조산아의 뇌는 미성숙하여 혈관이 터지기 쉽고, 뇌실막하 종자 방탕질(subependymal germinal matrix)에 출혈이 발생한 경우 뇌실내출혈로 진단한다[37]. 뇌실내출혈은 출혈의 양과 범위에 따라 다르지만, 뇌성마비, 지적장애와 같은 신경학적 이상을 야기할 수 있다[38]. Bhat와 Nelson[38]은 신경학적 이상이 있는 아이의 경우 유치의 발육성 법랑질 결함 발생률이 커진다는 연구 결과를 처음 제시하였으며, 그 이후로도 신경학적 이상과 발육성 법랑질 결함 발생률간의 상관관계에 대한 연구가 지속적으로 보고되고 있다[39,40]. 신경계 발달에 영향을 줄 수 있는 전신 질환이 치배 형성 과정에도 영향을 줄 수 있다는 연구결과가 있으나[39], 아직 신경계 발달이 치아 법랑질 형성에 어떻게 영향을 주는지 명확하게 밝혀지지 않았다.

마지막으로 괴사성 대장염 진단 이력이 있는 조산아 군이 진단 이력이 없는 조산아 군에 비해 PDDE score가 유의하게 높음을 확인하였다. 괴사성 대장염은 신생아의 소장이나 대장이 괴사되는 장염이며, 수술적으로 장의 괴사된 부분을 절제하여 치료한다. 괴사성 대장염으로 인해 영양분을 흡수할 수 있는 장의 총 면적이 감소하여 비타민이나 효소, 무기질 흡수가 제한될 수 있고, 이는 생체 내 여러 무기질 대사에 영향을 주어 치아 형

성을 제한할 수 있다[41,42].

본 연구에서는 조산아의 고빌리루빈혈증 진단 이력이 PDDE score를 유의하게 증가시키지 않음을 확인하였다. 이는 PDDE score가 초록색의 치아 색 변화를 반영하지 않기 때문으로 해석할 수 있다. 고빌리루빈혈증을 겪은 조산아의 유치는 녹색색을 띠며, 같은 치아라도 고빌리루빈혈증을 치료한 이후 형성된 부위는 정상 색조를 나타낸다[43]. Watanabe 등[44]에 의하면 혈중 빌리루빈 수치가 20 mg/dl 이상일 때 치아의 색이 녹색색이 될 가능성이 크다고 하였으며, 이는 경조직에 빌리루빈이 영구적으로 축적되기 때문이다. 다만, 고빌리루빈혈증으로 인한 법랑질의 양적 결함은 매우 드물며[45], 발육성 법랑질 결함의 위험요인으로 판단하기는 어렵다.

또한 본 연구에서는 조산아의 자궁내 성장지연 진단 이력이 PDDE score를 유의하게 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 동일 재태연령 태아의 성장속도(growth potential)에 비해 성장이 더딘 경우 자궁내 성장지연으로 진단하며, 임상적으로 태아의 무기질 대사가 원활하지 않은 경우가 대다수이다[46,47]. Seow[14]는 임신 기간에 영양 결핍에 노출된 조산아의 63%가 유치의 발육 결함에 이환된다고 하였으며, Pinho 등[48]은 임신 중 태아의 영양 부족은 법랑질 형성에 영향을 줄 수 있다고 하였다. 다만 자궁내 성장지연은 태아의 출생 이전 초음파 검사로 진단이 가능하며, 초기에 진단 시 적절한 치료에 따라 태아의 성장 속도를 개선할 수 있다[49]. 이는 자궁내 성장지연 진단을 받은 조산아라도 치아형성시기 이전 적절한 치료를 받으면 무기질 대사가 개선될 수 있음을 의미한다. 자궁내 성장지연은 발생 원인이 매우 다양하며 치료법도 나날이 개선되고 있어 발육성 법랑질 결함과의 상관관계에 대해선 더 깊은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 저칼슘혈증을 진단받은 조산아군의 PDDE score가 대조군에 비해 유의하게 높지 않았다. 칼슘은 치아 법랑질 형성에 가장 중요한 무기질이다. 그럼에도 해당 결과가 나온 것은 구루병이나 기관지폐이형성증과 같이 칼슘대사를 저해할 수 있는 대사질환을 진단받은 경우 칼슘농도가 낮음에도 추가적으로 조산아의 저칼슘혈증을 진단하지 않은 데에서 그 이유를 찾을 수 있다. 본 연구에서 퇴원 기록을 확인하여 저칼슘혈증 진단명이 있는 경우만 저칼슘혈증 진단군으로 분류했다면, 추후 조산아의 혈액 검사 결과를 직접 확인하여 저칼슘혈증 진단군으로 재분류하는 과정이 필요할 것이다.

본 연구에서는 또한 조산아의 50일 이상의 기관 삽관 시행 이

력과 20일 이상의 비경구영양 이력이 있는 경우 PDDE score가 유의하게 증가함을 확인하였다. 기관내 삽관은 조산아의 원활한 산소 공급을 위해 시행되며, 유치 맹출전의 기관내 삽관은 유치의 발육성 법랑질 결함을 유발할 수 있다[31,32]. 또한 비경구영양 기간이 길어질수록 유치의 발육성 법랑질 결함 유병률이 높아진다는 내용은 Aine 등[27]의 연구 결과와 일치한다. 다양한 음식 섭취로 영양을 얻는 정상 출생아와는 다르게 비경구영양으로 무기질 공급을 받는 경우 치아 발육에 필요한 영양소 공급이 제한되고, 이는 치아 발육 시기의 적절한 영양공급이 매우 중요함을 의미한다[50].

본 연구는 첫 번째로, 조산아들의 치아 발육 결함을 평가하기 위한 기준을 제시했는데 큰 의의가 있다. 이전의 연구는 각 군 간의 발육성 법랑질 결함 유병률을 비교한 경우가 많으나, 본 연구에서는 발육성 법랑질 결함의 범위와 정도를 세분화하여 정량화한 기준으로 심각도를 비교 평가하였다는 점이 큰 장점이다. 또한 지속적인 정기검진을 통해 치아 우식증이나 치과 치료와 같이 유치 맹출 이후 치아의 형태와 색조에 영향을 줄 수 있는 요인을 최대한 배제하여, 유치의 발육성 법랑질 결함 평가에 신뢰도를 높이고자 하였다.

다만 본 연구에는 몇 가지 한계점이 있다. 첫 번째로 조산아 간에 재태기간, 출산 시 체중, 여러 합병증의 진단 여부에 따라 군을 나누어 군 간의 PDDE score는 비교하였지만, 조산아와 정상 출생아 간의 비교가 없었다. 이는 재태기간을 정상적으로 채우고 나온 아이 중 괴사성 대장염, 자궁내 성장지연 등과 같은 조산아들의 대표적 합병증을 갖는 대조군을 구성하기 어려웠음에 기인한다. 두 번째로 PDDE index는 조사자의 육안 검사에 의존하는 경향이 크기 때문에 객관성을 유지하기 어렵다는 한계점이 있다. 따라서 환자가 내원할 때마다 구내 사진을 촬영하고, 사진을 비교해가며 치아 색 평가에 일관성을 갖고자 노력하였다.

결론

본 연구에서는 PDDE index를 고안하여 발육성 법랑질 결함의 위험인자를 알아보고자 하였다. 재태기간 28주 미만의 조산아, 출산 시 체중이 1000g 미만인 조산아는 치아 법랑질 형성에 필요한 칼슘을 적절하게 공급받지 못하여 치아의 법랑질 형성이 저해될 수 있다. 또한 조산아의 전신 합병증 중에서는 기관지폐이형성증, 괴사성 대장염, 구루병, 뇌실내출혈 진단 이력이

있는 경우 발육성 법랑질 결함의 위험인자가 됨을 확인하였다. 기관내 삽관을 50일 이상 시행한 경우, 비경구영양을 20일 이상 시행한 경우 또한 발육성 법랑질 결함의 심각도를 높이는 것으로 확인하였다. 본 연구는 조산아 발육성 법랑질 결함 위험인자를 파악하여 조산아의 구강 상태를 예측하고 설명하기 위한 기초 정보를 제공할 수 있을 것이다.

Acknowledgments

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No. NRF-2020R1G1A1100275).

Conflicts of interest

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

References

- World Health Organization : International Statistical Classification of Diseases and related health problems. Available from URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980> (Accessed on April 10, 2023).
- Statistics Korea : Total fertility rate of south Korea. Available from URL: <https://www.index.go.kr/unify/idx-info.do?idxCd=5061> (Accessed on April 10, 2023).
- Shim JW, Jin HS, Bae CW : Changes in survival rate for very-low-birth-weight infants in Korea: comparison with other countries. *J Korean Med Sci*, 30(Suppl 1):S25-S34, 2015.
- Chang YS, Park HY, Park WS : The Korean neonatal network: an overview. *J Korean Med Sci*, 30(Suppl 1):S3-S11, 2015.
- Randis TM : Complications associated with premature birth. *Virtual Mentor*, 10:647-650, 2008.
- Ward RM, Beachy JC : Neonatal complications following preterm birth. *BJOG*, 110(Suppl 20):8-16, 2003.
- Platt MJ : Outcomes in preterm infants. *Public Health*, 128:399-403, 2014.
- Bhutani VK, Wong RJ, Stevenson DK : Hyperbilirubinemia in preterm neonates. *Clin Perinatol*, 43:215-232, 2016.
- Jain A, Agarwal R, Sankar MJ, Deorari A, Paul VK : Hypocalcemia in the newborn. *Indian J Pediatr*, 77:1123-1128, 2010.
- Rehman MU, Narchi H : Metabolic bone disease in the preterm infant: Current state and future directions. *World J Methodol*, 5:115-121, 2015.
- Clarkson J : Review of terminology, classifications, and indices of developmental defects of enamel. *Adv Dent Res*, 3:104-109, 1989.
- Salanitri S, Seow WK : Developmental enamel defects in the primary dentition: aetiology and clinical management. *Aust Dent J*, 58:133-140, 2013.
- Da Costa-Silva CM, Ambrosano GM, Jeremias F, De Souza JF, Mialhe FL : Increase in severity of molar-incisor hypomineralization and its relationship with the colour of enamel opacity: a prospective cohort study. *Int J Paediatr Dent*, 21:333-341, 2011.
- Seow WK : Effect of preterm birth on oral growth and development. *Aust Dent J*, 42:85-91, 1997.
- Seow WK, Humphrys C, Tudehope DI : Increased prevalence of developmental dental defects in low birth-weight, prematurely born children: a controlled study. *Pediatr Dent*, 9:221-225, 1987.
- Cortines AAO, Corrêa-Faria P, Paulsson L, Costa PS, Costa LR : Developmental defects of enamel in the deciduous incisors of infants born preterm: prospective cohort. *Oral Dis*, 25:543-549, 2019.
- Halperson E, Shafir S, Fux-Noy A, Ram D, Even-tov-Friedman S : Developmental defects of enamel in children born preterm. *Front Pediatr*, 10:1019586, 2022.
- Xu S, Zhao C, Jia L, Ma Z, Zhang X, Shi H : Relationship between preterm, low birth weight, and development defects of enamel in the primary dentition: A meta-analysis. *Front Pediatr*, 10:975340, 2022.
- Clarkson J : A review of the developmental defects of enamel index (DDE Index). Commission on Oral Health, Research & Epidemiology. Report of an FDI Working Group. *Int Dent J*, 42:411-426, 1992.

20. Clarkson J, O'mullane D : A modified DDE Index for use in epidemiological studies of enamel defects. *J Dent Res*, 68:445-450, 1989.
21. Seow WK, Ford D, Kazoullis S, Newman B, Holcomben T : Comparison of enamel defects in the primary and permanent dentitions of children from a low-fluoride District in Australia. *Pediatr Dent*, 33:207-212, 2011.
22. Vargas-Ferreira F, Ardenghi TM : Developmental enamel defects and their impact on child oral health-related quality of life. *Braz Oral Res*, 25:531-537, 2011.
23. Oliveira AFB, Chaves AMB, Rosenblatt A : The influence of enamel defects on the development of early childhood caries in a population with low socioeconomic status: a longitudinal study. *Caries Res*, 40:296-302, 2006.
24. Hong L, Levy SM, Warren JJ, Broffitt B : Association between enamel hypoplasia and dental caries in primary second molars: a cohort study. *Caries Res*, 43:345-353, 2009.
25. Zhou Y, Yang JY, Lo ECM, Lin HC : The contribution of life course determinants to early childhood caries: a 2-year cohort study. *Caries Res*, 46:87-94, 2012.
26. Seow WK, Masel JP, Weir C, Tudehope DI : Mineral deficiency in the pathogenesis of enamel hypoplasia in prematurely born, very low birthweight children. *Pediatr Dent*, 11:297-302, 1989.
27. Aine L, Backström MC, Mäki R, Kuusela AL, Koivisto AM, Ikonen RS, Mäki M : Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely. *J Oral Pathol Med*, 29:403-409, 2000.
28. Reed SG, Miller CS, Wagner CL, Hollis BW, Lawson AB : Toward preventing enamel hypoplasia: Modeling maternal and neonatal biomarkers of human calcium homeostasis. *Caries Res*, 54:55-67, 2020.
29. Trindade CE : Minerals in the nutrition of extremely low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*, 81(1 Suppl):S43-S51, 2005.
30. Bancalari E, Claire N : Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*, 30:164-170, 2006.
31. Norén JG, Ranggård L, Klingberg G, Persson C, Nilsson K : Intubation and mineralization disturbances in the enamel of primary teeth. *Acta Odontol Scand*, 51:271-275, 1993.
32. Lim SY, Kim SO, Lee JH, Kim IH : Developmental disturbance of primary incisors in preterm infants with endotracheal intubation: A case report. *J Korean Assoc Dis Oral Health*, 15:89-93, 2019.
33. Green TP, Thompson TR, Johnson D, James EL : Furosemide use in premature infants and appearance of patent ductus arteriosus. *Am J Dis Child*, 135:239-243, 1981.
34. Ryan S, Congdon PJ, Horsman A, James JR, Truscott J, Arthur R : Bone mineral content in bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child*, 62:889-894, 1987.
35. Lambert AS, Linglart A : Hypocalcaemic and hypophosphatemic rickets. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 32:455-476, 2018.
36. Foster BL, Nociti FH Jr, Somerman MJ : The rachitic tooth. *Endocr Rev*, 35:1-34, 2014.
37. Bassan H : Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol*, 36:737-762, 2009.
38. Bhat M, Nelson KB : Developmental enamel defects in primary teeth in children with cerebral palsy, mental retardation, or hearing defects: a review. *Adv Dent Res*, 3:132-142, 1989.
39. Martínez A, Cubillos P, Jiménez M, Brethauer U, Catalán P, González U : Prevalence of developmental enamel defects in mentally retarded children. *ASDC J Dent Child*, 69:151-155, 2002.
40. Korchagina VV, D'iakova SV : Dental enamel hypoplasia in children with combined congenital and hereditary defects in the development of the CNS and the locomotor system (infantile cerebral palsy, spinal cord hernias and myopathies). *Stomatologiia (Mosk)*, 76:60-64, 1997.
41. Stey A, Barnert ES, Tseng CH, Keeler E, Needleman J, Leng M, Kelley-Quon LI, Shew SB : Outcomes and costs of surgical treatments of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*, 135:E1190-E1197, 2015.
42. Yu L, Tian J, Zhao X, Cheng P, Chen X, Yu Y, Ding X,

- Zhu X, Xiao Z : Bowel perforation in premature infants with necrotizing enterocolitis: risk factors and outcomes. *Gastroenterol Res Pract*, 2016:6134187, 2016.
43. Seow WK, Shepherd RW, Ong TH : Oral changes associated with end-stage liver disease and liver transplantation: implications for dental management. *AS-DC J Dent Child*, 58:474-480, 1991.
44. Watanabe K, Shibata T, Kurosawa T, Morisaki I, Kinohara M, Igarashi S, Arisue M : Bilirubin pigmentation of human teeth caused by hyperbilirubinemia. *J Oral Pathol Med*, 28:128-130, 1999.
45. Carrillo A, Rezende KM, de Carrillo SR, Arana-Chavez VE, Bönecker M : Hyperbilirubinemia and intrinsic pigmentation in primary teeth: a case report and histological findings. *Pediatr Dev Pathol*, 14:155-156, 2011.
46. Peleg D, Kennedy CM, Hunter SK : Intrauterine growth restriction: identification and management. *Am Fam Physician*, 58:453-460, 466-467, 1998.
47. Figueras F, Gratacós E : Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*, 36:86-98, 2014.
48. Pinho JR, Filho FL, Thomaz EB, Lamy ZC, Libério SA, Ferreira EB : Are low birth weight, intrauterine growth restriction, and preterm birth associated with enamel developmental defects? *Pediatr Dent*, 34:244-248, 2012.
49. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P : Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 29:3977-3987, 2016.
50. Olczak-Kowalczyk D, Danko M, Banaś E, Gozdowski D, Popińska K, Krasuska-Sławińska E, Książyk J : Parenteral nutrition in childhood and consequences for dentition and gingivae. *Eur J Paediatr Dent*, 18:69-76, 2017.

조산아의 발육성 법랑질 결함의 위험 요인 평가

박상연 · 이제호 · 최형준 · 강정민

연세대학교 치과대학 소아치과학교실

본 연구는 조산아 유치의 발육성 법랑질 결함을 정량화하는 평가 기준을 제시하고, 조산아의 재태기간, 출생 시 체중, 다양한 합병증 및 치료 이력에 따른 발육성 법랑질 결함의 심각도를 조사하고자 하였다. 조산아의 신생아집중치료실 입원 및 퇴원 기록을 후향적으로 평가하여 출생 정보, 합병증 진단 여부, 비경구 영양 및 기관내 삽관 기간을 조사하였다. 기존의 발육성 법랑질 결함 평가지표를 수정하여 Preterm Developmental Defects of Enamel (PDDE) index를 고안하였으며, 평가자는 기준에 맞추어 조산아 유치의 발육성 법랑질 결함을 법랑질 저광화와 저형성으로 구분하여 점수화하였다. 재태기간 28주 미만, 출산 시 체중 1000 g 미만인 군의 PDDE score는 유의하게 증가하였다. 기관지폐이형성증, 구루병, 뇌실내출혈, 괴사성 대장염 진단 이력이 있는 군, 기관내 삽관 일수가 50일 이상인 군, 비경구영양 일수가 20일 이상인 군 역시 PDDE score를 유의하게 증가시켜 발육성 법랑질 결함의 위험인자임을 확인하였다. 본 연구는 조산아 발육성 법랑질 결함 위험인자를 파악하여 조산아의 구강 상태를 예측하고 설명하기 위한 기초 정보를 제공할 수 있을 것이다. [J Korean Acad Pediatr Dent 2023;50(2):192-204]

원고접수일 2023년 2월 23일
 원고최종수정일 2023년 4월 13일
 원고채택일 2023년 4월 19일

© 2023 대한소아치과학회
 © 이 글은 크리에이티브 커먼즈 코리아
 저작자표시-비영리 4.0 대한민국
 라이선스에 따라 이용하실 수 있습니다.

교신저자 강정민

(03722) 서울특별시 서대문구 연세로 50-1 연세대학교 치과대학 소아치과학교실
 Tel: 02-2228-3174 / Fax: 02-392-7420 / E-mail: KANGCM@yuhs.ac